

## Müller 细胞重编程参与视网膜再生研究进展

赵珍珍 综述 梁坚 审校

上海市第一人民医院 国家眼部疾病临床医学研究中心 上海市眼底病重点实验室 上海眼视觉与光医学工程技术研究中心 上海市眼科疾病精准诊疗工程技术研究中心 200080

通信作者:梁坚,Email:jianliang87@hotmail.com

**【摘要】** Müller 细胞是视网膜主要的神经胶质细胞,对于维持视网膜稳态有重要作用。视网膜损伤后,斑马鱼 Müller 细胞可以通过重编程进入细胞周期增生并分化为神经元,促进视网膜完成再生修复。高等动物 Müller 细胞的这一能力几乎消失,导致视网膜损伤后神经元无法再生,最终造成视功能减退,甚至丢失。研究发现,虽然视网膜损伤后 Müller 细胞重编程过程在高等动物中不能自发激活,但可以通过诱导增强其重编程能力并实现其向神经元的转分化。这种神经元再生潜能使 Müller 细胞在高等动物视网膜修复再生中极有应用前景。本文围绕 Müller 细胞转分化为神经元的最新研究进展,从 Müller 细胞起源及生理病理状态、重编程机制、哺乳动物 Müller 细胞向神经元转分化的诱导方式、限制 Müller 细胞转分化为神经元的因素 4 个方面展开,并对 Müller 细胞重编程参与视网膜再生的优势与前景以及目前存在的问题进行总结。

**【关键词】** Müller 细胞;重编程;转分化;视网膜再生

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81700828);国家重点研发计划项目(2016YFC0904800、2019YFC0840607);国家科技重大专项资助项目(2017ZX09304010)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200110-00019

### Progress in research of Müller cell reprogramming in retinal regeneration

Zhao Zhenzhen, Liang Jian

Shanghai General Hospital, Shanghai Key Laboratory of Fundus Diseases, National Clinical Research Center for Eye Diseases, Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine, Shanghai Engineering Center for Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Liang Jian, Email: jianliang87@hotmail.com

**[Abstract]** Müller glia, the major type of glial cells in retina, is crucial for maintaining retinal homeostasis. Although Müller cells have the features to re-enter into the cell cycle and differentiate into neural cells for promoting retinal regeneration after retinal damage in zebrafish, these features are rigorously restricted in higher animals. It has been reported that the reprogramming of Müller cells cannot be activated spontaneously in higher animals, but the reprogramming ability and transdifferentiation to neuron can be achieved by induction. The neurogenic potential of mammalian Müller glia makes it promising in restoring retinal regeneration. In this article, we review the progresses of Müller glia-to-neuron transdifferentiation with respect of the origin, and summarize the pathophysiology characters of Müller glia, mechanisms of reprogramming, methods of inducing mammalian Müller glia to neuron and factors limiting Müller glia-to-neuron in higher animals. Besides, we propose the advantages as well as the current challenges of Müller glia-to-neuron transdifferentiation.

**[Key words]** Müller glia; Reprogram; Transdifferentiation; Retinal regeneration

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81700828); National Key R&D Program of China (2016YFC0904800, 2019YFC0840607); National Science and Technology Major Project of China (2017ZX09304010)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200110-00019

在青光眼、年龄相关性黄斑变性、视网膜色素变性等多种视网膜退行性病变中,视网膜遭受损伤后神经元发生丢失、死亡,导致视功能损伤。而在低等生物中,视网膜损伤后激活组

织再生机制主要是 Müller 胶质细胞(Müller glia, MG)重编程分化为神经元,从而促进视网膜完成自我修复<sup>[1]</sup>。MG 是视网膜重要的神经胶质细胞,分布于视网膜内界膜到视网膜下腔的视

网膜全层,参与视网膜发育并通过多种机制促进和维持视网膜稳态<sup>[2]</sup>。在高等动物中, MG 虽然在视网膜损伤后激活,但并不重编程分化为神经元,而是主要表现为反应性胶质增生,长时间的胶质增生会干扰视网膜内稳态,形成胶质瘢痕,导致神经元变性,加重视网膜退化<sup>[3]</sup>。如何促进高等生物 MG 重编程和转分化并促进视网膜神经再生是当前研究热点之一。转分化是指在一定条件下,改变某种细胞的原本谱系,使之呈现出其他细胞表型的现象<sup>[4]</sup>。研究发现,体外培养的人源 MG 有转分化为视杆细胞的潜能,提示 MG 的再生潜在在体内受到抑制<sup>[5]</sup>。通过激发 MG 的这种再生潜能,有望实现疾病状态下的视网膜再生修复<sup>[5-7]</sup>。本文就 MG 的生理活动及其重编程机制和转分化诱导方式进行综述。

## 1 MG 的起源及生理病理状态

MG 是视网膜上一种呈特异性放射状的神经胶质细胞。在成熟视网膜中, MG 的细胞体位于内核层,由细胞体发出的突起贯穿视网膜全层,包围了大部分神经元胞体及突触,又紧密包裹视网膜血管,对视网膜发育和内环境稳定有重要作用。在对脊椎动物的研究中发现,视网膜神经细胞发育遵循保守的顺序, MG 在视网膜发育晚期才出现,提示 MG 与视网膜神经元有共同的祖细胞。此外, MG 与视网膜祖细胞有着相似的放射状形态和转录本,暗示了其转分化的潜能<sup>[8-9]</sup>。

哺乳动物 MG 在视网膜上分布均匀,每个 MG 作为核心细胞与周围其他细胞形成视网膜上的功能微单元,发挥着多种生理作用,包括释放神经营养因子和其他胶质递质、调节细胞间隙液体、维持血-视网膜屏障、参与神经递质的循环、维持视网膜完整性等,此外, MG 还有光线引导、缓冲组织形变,以及参与视锥细胞感光色素循环的作用<sup>[2,10]</sup>。近年来研究还发现, MG 与视网膜神经元在细胞水平上存在共生关系, MG 的能量代谢对于支持神经元的存活至关重要<sup>[10]</sup>。病理状态下,哺乳动物 MG 被激活后,一方面可以发生反应性胶质化增生帮助视网膜组织抵抗侵袭,同时释放多种神经保护因子保护神经;另一方面, MG 的过度激活会导致视网膜微环境紊乱,持续的增生可以形成胶质瘢痕,加重视网膜退行性改变并引起不可逆损伤<sup>[11]</sup>。因此,诱导 MG 转分化为神经元,既可以改善胶质瘢痕的形成,又可以恢复损伤视网膜的神经元功能。

## 2 MG 重编程机制

在鱼类的视网膜损伤修复中, MG 是通过不对称分裂的方式,既保留 MG,又重编程产生祖细胞群,祖细胞迁移至受损视网膜区域后,退出细胞周期并分化成各种视网膜细胞类型完成视网膜再生。虽然这一复杂过程涉及的机制仍需进一步阐明,但目前已有多种相关因子和通路被揭示,并成功应用于哺乳动物 MG 的诱导转分化中<sup>[3]</sup>。这些因子组成相互作用的网络,通过多种信号通路共同调控 MG 的转分化,并且这些信号通路具有时空特性,在不同的转分化阶段可产生不同的影响。

作为一种前神经元转录因子, Ascl1 在 MG 中的高表达对于鱼类的视网膜损伤后再生是必需的<sup>[6,12]</sup>,哺乳动物视网膜损

伤后 MG 中 Ascl1 表达并不自发上调,但是通过病毒介导等方式使其高表达可以激发哺乳动物 MG 的转分化潜能<sup>[13]</sup>。Ascl1 有多种下游因子,其中 Lin28 是一种在胚胎干细胞中高表达的多潜能 mRNA 结合蛋白, Lin28 与 let-7 微小 RNA 家族相互制约,可以参与调节一大部分的细胞转录组,对细胞命运有重要作用。MG 中 Lin28 上调可以使 let-7 下调,从而削弱 let-7 对于多种重编程相关基因的抑制作用<sup>[5,14-15]</sup>。除了 Ascl1-Lin-28-let-7 轴之外, Ascl1 还可以通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路调节 MG 重编程,这种调节包括促进 Wnt4a 配体的表达和通过下游的 Insm 下调 Wnt 信号通路抑制蛋白 DKK (Dickkopf) 的表达来增强 Wnt 通路<sup>[11]</sup>。Insm 是一种转录抑制因子,其在驱使祖细胞退出细胞周期进入分化的过程中也有重要作用。此外, Ascl1a 与转录因子 Stat 之间也存在信号环路,敲除 Stat3 会使 Ascl1 下调,反之亦然。最近一项研究发现,通过玻璃体腔注射 Stat 抑制剂可以提高在 Ascl1 诱导下小鼠 MG 向神经元转分化的效率<sup>[6]</sup>。此外, Stat 还通过 JAK-STAT 通路将胞外信号与 MG 的基因表达变化联系起来,在 MG 重编程中发挥调节作用, Pax6 也是斑马鱼 MG 增生和分化必需的转录因子,在 MG 分裂之前才开始表达,其表达不仅受控于 Ascl1a,也受到  $\beta$ -catenin 信号调节<sup>[3]</sup>。此外, YAP 是最近发现的在 MG 重启细胞周期中发挥重要作用的转录因子,在多种细胞周期相关蛋白,如细胞周期素 D 的表达中也是必需的,同时 YAP 受 Hippo 通路的调控<sup>[16]</sup>。

除了细胞内的因子变化,微环境的变化也是刺激 MG 重编程的重要因素,包括因视网膜损伤而作用于 MG 的多种分泌性因子、凋亡细胞的碎片等。这些分泌性因子主要来源于损伤的神经元、迁移至损伤区域的胶质细胞和免疫细胞等,以及 MG 自身的分泌。其中,细胞因子,如 MG 分泌的白细胞介素-6、外源性睫状神经营养因子等,以及生长因子,如成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、肝素结合性表皮生长因子 (heparin binding epithelial growth factor, HB-EGF)、胰岛素样生长因子等,通过 MAPK/ERK、JAK/STAT、PI3K/Akt、Gsk3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 等信号级联反应调节 Ascl1 与 Stat3,参与激活 MG 的重编程<sup>[17]</sup>。在斑马鱼中,损伤神经元分泌的肿瘤坏死因子- $\alpha$  也参与激活 MG 重编程<sup>[18]</sup>。斑马鱼视网膜神经元死亡后, MG 分泌的生长因子 Midkine- $\alpha$  对于细胞周期重启和神经元再生也是必需的<sup>[19]</sup>。

在 MG 感知损伤信号过程中, Wnt 通路与 Ascl1 之间存在正反馈,在激活的 MG 中 Ascl1 的表达增强,在成年小鼠中, Wnt 及其下游的  $\beta$ -catenin 可通过增强 Lin28 的表达来调节 MG 的重编程<sup>[15,18]</sup>。Notch 通路对于维持正常斑马鱼的视网膜 MG 特性十分重要,在视网膜损伤时,其被 HB-EGF/MAPK/Ascl1 通路激活,并且反过来抑制这些通路,维持 MG 处于细胞周期的静止期。然而在鸟类和哺乳类中, Notch 通路在 MG 重编程中的作用并不相同,其在鸟类视网膜损伤后 MG 重编程的启动中是必需的,在哺乳动物中,有研究通过玻璃体腔注射的方式用两步法先激活 Notch 和 Wnt 再激活 Shh (Sonic Hedgehog) 和抑制 Notch 实现了 MG 向神经元的诱导转分化;还有研究发现哺

哺乳动物的 Notch 可能是通过下调 MG 静止期高表达的细胞周期蛋白激酶抑制因子 p27Kip1, 从而促进 MG 重新进入细胞周期<sup>[20-21]</sup>。Shh 是一种在视网膜发育中与细胞增生分化密切相关的信号蛋白, 也是 Notch 的上游通路, 在鸟类和哺乳类的 MG 重编程中发挥作用, 其机制仍有待进一步探索<sup>[22]</sup>。

### 3 诱导哺乳动物 MG 向神经元转分化的方式

转分化方式可通过体外诱导和体内诱导来实现, 一般是先通过体外实验发现某些调控因子的促转分化作用, 之后再通过不同的方式将其应用于体内实验, 以评估其转分化的效率和效用。目前很多研究者已通过不同的诱导方法成功实现了 MG 在体内和体外向不同类型视网膜神经元的转分化, 这些神经元包括双极细胞、水平细胞、无长突细胞、节细胞和感光细胞<sup>[1, 13, 23-24]</sup>。评价转分化是否成功的方法主要有细胞追踪、细胞标志物检测、功能学检查等<sup>[25]</sup>。

#### 3.1 体外诱导哺乳动物来源的 MG 转分化为神经元

转入再生相关基因是目前实现体外 MG 转分化的重要方法, 转入不同的基因可以得到不同的细胞类型。姬红培等<sup>[26]</sup>通过无血清培养先将小鼠 MG 去分化为神经元干细胞, 再用携带 *Crx* 基因的慢病毒转染 7 d 后, 发现细胞中 *Crx* 和 *Rhodopsin* 表达显著增加, 部分细胞发生感光细胞神经元类似改变。除感光细胞外, 有 2 个团队分别通过使用携带 *Atoh7* 的病毒和携带 *Neurog2* 的质粒对体外培养的 MG 源性干细胞进行转染, 实现 MG 向视网膜神经节细胞的转分化<sup>[23, 27]</sup>。还有研究通过将携带 miR-124-9-9\* 的慢病毒直接导入体外培养的小鼠 MG 中, 发现可以引起 MG 中 *Ascl1* 表达上调, 并表达神经元特异性标志物 *TUJ1* 和 *MAP2*, 提示 miR-124-9-9\* 可以诱导小鼠 MG 重编程为神经元祖细胞<sup>[28]</sup>。

此外, 添加相关因子或与干细胞共培养的方式也可以诱导 MG 转分化为神经元。有研究将 MG 和大鼠骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 体外共培养, 实现 MG 重编程和向感光细胞类似神经元分化, 这一过程中 BMSCs 分泌的神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 及其受体发挥着重要作用<sup>[29]</sup>。有研究将人源 MG 在体外用 NGF 诱导或 NGF 与内界膜共同诱导后, 发现诱导后的细胞中 *Sox2*、*Pax6* 表达增强, 同时 *Crx*、*Ascl1*、*NGF* 表达也有显著增强, 提示 MG 在 NGF 的诱导下可转分化为神经元<sup>[30-31]</sup>。

#### 3.2 体内诱导哺乳动物来源的 MG 转分化为神经元

##### 3.2.1 过表达再生相关基因

通常在体外研究的基础上, 过表达再生相关基因是一种常用的体内诱导 MG 转分化方法, 并且在转分化的诱导中, 视网膜损伤通常是启动 MG 转分化的重要环节<sup>[32]</sup>。Ueki 等<sup>[13]</sup>在体外培养的小鼠 MG 中利用慢病毒过表达 *Ascl1*, 实现了小鼠 MG-神经元转分化, 随后该团队又在体内实验中利用基因重组技术构建 MG 特异表达 *Ascl1* 的小鼠模型, 发现在视网膜损伤情况下可以实现 MG 向多种视网膜神经元转分化, 但转分化仅在幼年小鼠中可实现, 这提示鼠龄可影响小鼠 MG 的这种再生潜力<sup>[17]</sup>。将携带 *Lin28b* 的腺病毒 (Ad/*Lin28b*) 导入体外培养的 MG 后, 发现 *Lin28b* 过表达可诱导 MG

重编程为表达 *Pax6*、*Sox2* 的神经元祖细胞, 并引起 *let-7* 微小 RNA 家族的下调, 体内实验中发现将 Ad/*Lin28b* 直接导入同种大鼠的视网膜下, 可使 MG 去分化能力增强, 外核层视紫红质表达增加<sup>[29-30, 33]</sup>。这些结果提示 *Ascl1*-*Lin28b*-*let-7* 轴在哺乳动物 MG 的转分化中发挥着和鱼类中类似的作用, 与 Xia 等<sup>[34]</sup>的研究结果一致。

在最近的研究中, 视网膜损伤不再是诱导 MG 转分化的必要条件。研究者先通过病毒载体向先天性感光细胞丢失的小鼠视网膜中导入 *β-catenin* 基因激活下游通路来刺激 MG 增生, 2 周后再导入一组在感光细胞的分化过程中扮演重要作用的转录因子 *Otx2*、*Crx* 和 *Nrl*, 最终成功实现了 MG 向视杆细胞的转分化。通过使用 *tdTomato* 基因标记所有被转导的 MG, 证明了新的视杆细胞由 MG 产生。最终这些由转分化得到的细胞不仅形态学上接近正常的视杆细胞, 而且通过记录小鼠主要视觉皮层的电活动, 发现这些细胞可以帮助先天性视杆细胞功能丢失的盲小鼠保留光感和视觉反应<sup>[25]</sup>。这一研究无需视网膜损伤就能有效实现 MG 转分化为有功能的感光细胞, 取得了 MG 体内转分化的突破。其中涉及的主要转录因子也在另一研究中被发现, 体外 *Otx2* 的过表达可成功实现 MG-感光细胞转分化, 而抑制 *Crx*、*Nrl* 或激活 *Wnt* 通路可以降低这种转分化的效率<sup>[35]</sup>。

##### 3.2.2 干预再生相关通路

除了过表达再生相关基因, 对再生相关通路进行干预也是一种体内诱导转分化的方式, 可以通过基因编辑手段或者引入外源性干细胞或因子来实现。过去研究发现, *Hippo* 通路在发育过程中参与调节器官生长, *YAP* 是 MG 损伤依赖性增生中一个不可或缺的转录因子, *Hippo* 通路可以通过介导 *YAP* 的磷酸化影响细胞周期相关蛋白的转录。此前曾有研究通过抑制 *Hippo* 通路实现了心肌梗死时心肌细胞的再生<sup>[36]</sup>。基于此, Rueda 等<sup>[16]</sup>用基因编辑手段在小鼠 MG 中下调 *Hippo* 通路中的 *Lats1/Lats2*, 减小该通路介导的对转录因子 *YAP* 的抑制, 从而重启了小鼠 MG 的细胞周期并实现重编程, 该研究同时也通过向小鼠 MG 中转入不受 *Hippo* 通路影响的 *YAP5SA* 基因成功实现了 MG 重编程。另一研究也发现过表达 *YAP* 可以诱导小鼠 MG 进入细胞循环并高度增生<sup>[37]</sup>。这进一步说明了通过干预再生相关通路来诱导重编程结果的可靠性。

外源性干细胞移植、外源性因子引入等方式也可以激活再生相关通路, 从而实现哺乳动物 MG 向神经元的转分化。研究者将大鼠 BMSCs 移植到视网膜变性大鼠的视网膜下, 发现其可以保护大鼠外核层并促进 MG 重编程, 这一过程可能是由 BMSCs 分泌的 NGF 来实现的<sup>[38]</sup>。外源性干细胞移植还可以通过细胞融合的方式诱导 MG 转分化, 研究发现将 *Wnt* 通路处于激活状态的造血干细胞 (haematopoietic stem and progenitor cells, HSPCs) 移植到感光细胞损伤的小鼠视网膜下, HSPCs 与 MG 形成的融合细胞可以被有效重编程并转分化为感光细胞<sup>[24]</sup>。在外源性因子, 如上皮生长因子、成纤维细胞生长因子-2、胰岛素等的刺激下, 哺乳动物视网膜损伤后初步增生的 MG 可以去分化为神经祖细胞, 随着 *JAK/STAT*、*MAPK* 通路的激活

而转分化为不同类型的神经元<sup>[39]</sup>。此外,通过眼内注射外源性因子 Shh 或 Shh 通路激活剂也可促进视网膜损伤的大鼠的 MG 向感光细胞转分化,并且体外诱导的结果与体内一致<sup>[22]</sup>。

#### 4 限制高等动物 MG 转分化为神经元的因素

虽然目前动物 MG 向神经元的转分化研究已取得很多进展,但是研究发现转分化过程中依然有很多限制因素,如年龄等<sup>[10]</sup>。找出这些限制因素及其背后的机制对于了解视网膜再生的机制和发展更有效的 MG 转分化方法有重要意义。在多能干细胞的形成过程中,相关基因会经历去甲基化的过程,使其染色质处于一种允许基因表达的“更开放”状态,即染色质可及性增加<sup>[3]</sup>。染色质可及性指染色质 DNA 与核小体或转录因子等蛋白结合后再结合其他蛋白的开放程度,反映了染色质转录活跃程度。Jorstad 等<sup>[40]</sup>通过向视网膜损伤的 *Ascl1* 转基因小鼠玻璃体腔注射组蛋白去乙酰化酶抑制剂,增加 MG 中转分化关键基因位点,如 *Otx2* 的染色质可及性,实现成年小鼠 MG 向双极细胞、水平细胞的转分化,且转分化形成的神经元既能与原生神经元建立突触,还可对光做出反应,该研究揭示了年龄增长造成的染色质可及性降低是限制外源基因诱导的哺乳动物 MG 向神经元转分化的主要原因<sup>[40]</sup>。在斑马鱼的研究中也发现,MG 的重编程过程中伴随了基因组甲基化水平的改变,再生相关基因往往趋向于低甲基化状态<sup>[3]</sup>。该研究结果提示表观遗传是 MG 转分化中一个可能的限制因素。此外,对大鼠和小鼠视网膜损伤后 MG 状态的研究发现,细胞周期重启引发的 DNA 损伤反应,如 p53 和 p21 上调与组蛋白磷酸化可能也是限制高等动物 MG 增生与再生的机制之一<sup>[41]</sup>。在通过激活 Notch 通路促进 MG 转分化为神经元的研究中,del Debbio 等<sup>[21]</sup>研究认为由于 Notch 信号对前神经元基因表达具有抑制作用,在激活 Notch 通路促进 MG 进行神经元转化的过程中,如果 Notch 信号持续存在,可能对再生过程有害,因此,无法将 Notch 通路的激活限制在较窄的时间窗内可能是阻止哺乳动物 MG 向神经元转化的一个重要原因。

#### 5 小结与展望

诱导 MG 转分化为神经元,参与视网膜的修复与再生,在治疗视网膜疾病方面有很大前景。对于晚期视网膜退行性疾病患者来说,视网膜的替换已成为首要任务。与其他疗法相比,MG 重编程参与视网膜再生具有多种优势,主要体现在 MG 具有多能性且与视网膜神经元有共同的祖细胞,数量多且在多种视网膜疾病中可被激活,是体内诱导转分化的“天然细胞来源”等方面<sup>[1]</sup>。但是目前 MG 转分化仍有许多潜在的问题,如示踪标志物中的假阳性风险、外源因子的可控性、转基因技术的安全性等。此外,MG 转分化的具体机制仍不明确,其转分化生成的神经元是否存在畸变、呈肿瘤样生长等问题仍需进一步研究。同时,目前的研究存在很多局限性,未来依然有很多 MG 转分化领域可以发展的方向,如进一步比较高等动物与其他拥有视网膜再生能力的脊椎动物的 MG 活动在不同水平的差异;研究视网膜其他细胞在 MG 转分化中的作用;研究慢性视网膜

损伤下 MG 转分化的情况等<sup>[3]</sup>。未来需要深入阐明 MG 转分化为神经元的细胞分子过程,明确关键调控因子、细胞信号通路、相关分泌因子,这对探寻促进人类视网膜损伤再生的新策略具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Chohan A, Singh U, Kumar A, et al. Müller stem cell dependent retinal regeneration [J]. Clin Chim Acta, 2017, 464: 160-164. DOI: 10.1016/j.cca.2016.11.030.
- [2] Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Müller cells [J]. Glia, 2013, 61(5): 651-678. DOI: 10.1002/glia.22477.
- [3] Goldman D. Müller glial cell reprogramming and retina regeneration [J]. Nat Rev Neurosci, 2014, 15(7): 431-442. DOI: 10.1038/nrn3723.
- [4] Pesaresi M, Sebastian-Perez R, Cosma MP. Dedifferentiation, transdifferentiation and cell fusion; *in vivo* reprogramming strategies for regenerative medicine [J]. FEBS J, 2019, 286(6): 1074-1093. DOI: 10.1111/febs.14633.
- [5] Wohl SG, Hooper MJ, Reh TA. MicroRNAs miR-25, let-7 and miR-124 regulate the neurogenic potential of Müller glia in mice [J/OL]. Development, 2019, 146(17): dev179556 [2020-01-03]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383796/. DOI: 10.1242/dev.179556.
- [6] Jorstad NL, Wilken MS, Todd L, et al. STAT signaling modifies *Ascl1* chromatin binding and limits neural regeneration from Müller glia in adult mouse retina [J]. Cell Rep, 2020, 30(7): 2195-2208. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.01.075.
- [7] 张珂凡, 曲秀霞, 范国平. 干细胞治疗视网膜退行性疾病 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(11): 871-877. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.11.011.  
Zhang KF, Qu XX, Fan GP. Research progress of stem cells in the treatment of retinal degenerative diseases [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(11): 871-877. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.11.011.
- [8] Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, et al. Glia-neuron interactions in the mammalian retina [J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 51: 1-40. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.003.
- [9] MacDonald RB, Charlton-Perkins M, Harris WA. Mechanisms of Müller glial cell morphogenesis [J]. Curr Opin Neurobiol, 2017, 47: 31-37. DOI: 10.1016/j.conb.2017.08.005.
- [10] Toft-Kehler AK, Skytt DM, Kolko M. A perspective on the Müller cell-neuron metabolic partnership in the inner retina [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(6): 5353-5361. DOI: 10.1007/s12035-017-0760-7.
- [11] Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina [J]. Prog Retin Eye Res, 2006, 25(4): 397-424. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2006.05.003.
- [12] Zhang Z, Hou H, Yu S, et al. Inflammation-induced mammalian target of rapamycin signaling is essential for retina regeneration [J]. Glia, 2020, 68(1): 111-127. DOI: 10.1002/glia.23707.
- [13] Ueki Y, Wilken MS, Cox KE, et al. Transgenic expression of the proneural transcription factor *Ascl1* in Müller glia stimulates retinal regeneration in young mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(44): 13717-13722. DOI: 10.1073/pnas.1510595112.
- [14] Ramachandran R, Fausett BV, Goldman D. *Ascl1a* regulates Müller glia dedifferentiation and retinal regeneration through a Lin-28-dependent, let-7 microRNA signalling pathway [J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(11): 1101-1107. DOI: 10.1038/ncb2115.
- [15] Hamon A, Roger JE, Yang XJ, et al. Müller glial cell-dependent regeneration of the neural retina: An overview across vertebrate model systems [J]. Dev Dyn, 2016, 245(7): 727-738. DOI: 10.1002/dvdy.24375.
- [16] Rueda EM, Hall BM, Hill MC, et al. The hippo pathway blocks

- mammalian retinal Müller glial cell reprogramming [J]. Cell Rep, 2019, 27(6): 1637-1649. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.04.047.
- [17] Löffler K, Schäfer P, Völkner M, et al. Age-dependent Müller glia neurogenic competence in the mouse retina [J]. Glia, 2015, 63(10): 1809-1824. DOI: 10.1002/glia.22846.
- [18] Yao K, Qiu S, Tian L, et al. Wnt regulates proliferation and neurogenic potential of Müller glial cells via a Lin28/let-7 miRNA-dependent pathway in adult mammalian retinas [J]. Cell Rep, 2016, 17(1): 165-178. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.078.
- [19] Nagashima M, D'Cruz TS, Danku AE, et al. Midkine-a is required for cell cycle progression of Müller glia during neuronal regeneration in the vertebrate retina [J]. J Neurosci, 2020, 40(6): 1232-1247. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1675-19.2019.
- [20] Devoldere J, Peynshaert K, De Smedt SC, et al. Müller cells as a target for retinal therapy [J]. Drug Discov Today, 2019, 24(8): 1483-1498. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.01.023.
- [21] Del Debbio CB, Mir Q, Parameswaran S, et al. Notch signaling activates stem cell properties of Müller glia through transcriptional regulation and skp2-mediated degradation of p27<sup>Kip1</sup> [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(3): e0152025 [2020-01-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806989/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0152025.
- [22] Gu D, Wang S, Zhang S, et al. Directed transdifferentiation of Müller glial cells to photoreceptors using the sonic hedgehog signaling pathway agonist purmorphamine [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 7993-8002. DOI: 10.3892/mmr.2017.7652.
- [23] Song WT, Zeng Q, Xia XB, et al. Atoh7 promotes retinal Müller cell differentiation into retinal ganglion cells [J]. Cytotechnology, 2016, 68(2): 267-277. DOI: 10.1007/s10616-014-9777-1.
- [24] Sanges D, Simonte G, Di VU, et al. Reprogramming Müller glia via *in vivo* cell fusion regenerates murine photoreceptors [J]. J Clin Invest, 2016, 126(8): 3104-3116. DOI: 10.1172/JCI85193.
- [25] Yao K, Qiu S, Wang YV, et al. Restoration of vision after de novo genesis of rod photoreceptors in mammalian retinas [J]. Nature, 2018, 560(7719): 484-488. DOI: 10.1038/s41586-018-0425-3.
- [26] 姬红培, 高照林, 熊宇, 等. CRX 基因诱导 Müller 细胞源性干细胞定向分化为光感受器细胞的实验研究 [J]. 中华眼科杂志, 2018, 54(12): 923-928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.12.010.
- Ji HP, Gao ZL, Xiong Y, et al. Exogenous CRX gene induces Müller cell-derived progenitors to differentiate into photoreceptors [J]. Chin J Ophthalmol, 2018, 54(12): 923-928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.12.010.
- [27] Guimarães RPM, Landeira BS, Coelho DM, et al. Evidence of Müller glia conversion into retina ganglion cells using neurogenin2 [J/OL]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 410 [2020-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30483060/>. DOI: 10.3389/fncel.2018.00410.
- [28] Wohl SG, Reh TA. miR-124-9-9\* potentiates Ascl1-induced reprogramming of cultured Müller glia [J]. Glia, 2016, 64(5): 743-762. DOI: 10.1002/glia.22958.
- [29] Jian Q, Tao Z, Li Y, et al. Acute retinal injury and the relationship between nerve growth factor, Notch1 transcription and short-lived dedifferentiation transient changes of mammalian Müller cells [J]. Vision Res, 2015, 110(Pt A): 107-117. DOI: 10.1016/j.visres.2015.01.030.
- [30] Tao Z, Zhao C, Jian Q, et al. Lin28B promotes Müller glial cell dedifferentiation and proliferation in the regenerative rat retinas [J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 49368-49383. DOI: 10.18632/oncotarget.10343.
- [31] Zhao C, Tao Z, Xue L, et al. Lin28b stimulates the reprogramming of rat Müller glia to retinal progenitors [J]. Exp Cell Res, 2017, 352(1): 164-174. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.02.010.
- [32] Hampton T. Researchers reprogram cells *in vivo* to restore vision in mice [J]. JAMA, 2018, 320(17): 1745. DOI: 10.1001/jama.2017.12866.
- [33] Zhang L, Li X, Shen Y, et al. Transdifferentiation effects and related mechanisms of nerve growth factor and internal limiting membrane on Müller cells [J]. Exp Eye Res, 2019, 180: 146-154. DOI: 10.1016/j.exer.2018.12.005.
- [34] Xia X, Ahmad I. Unlocking the neurogenic potential of mammalian Müller glia [J]. Int J Stem Cells, 2016, 9(2): 169-175. DOI: 10.15283/ijsc16020.
- [35] Xiong Y, Ji H, You Z, et al. Otx2 enhances transdifferentiation of Müller cells-derived retinal stem cells into photoreceptor-like cells [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(2): 943-953. DOI: 10.1111/jcmm.13995.
- [36] Leach JP, Heallen T, Zhang M, et al. Hippo pathway deficiency reverses systolic heart failure after infarction [J]. Nature, 2017, 550(7675): 260-264. DOI: 10.1038/nature24045.
- [37] Hamon A, García-García D, Ail D, et al. Linking YAP to Müller glia quiescence exit in the degenerative retina [J]. Cell Rep, 2019, 27(6): 1712-1725. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.04.045.
- [38] Jian Q, Li Y, Yin ZQ. Rat BMSCs initiate retinal endogenous repair through NGF/TrkA signaling [J]. Exp Eye Res, 2015, 132: 34-47. DOI: 10.1016/j.exer.2015.01.008.
- [39] Beach KM, Wang J, Otteson DC. Regulation of stem cell properties of Müller glia by JAK/STAT and MAPK signaling in the mammalian retina [J/OL]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 1610691 [2020-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5282447/>. DOI: 10.1155/2017/1610691.
- [40] Jorstad NL, Wilken MS, Grimes WN, et al. Stimulation of functional neuronal regeneration from Müller glia in adult mice [J]. Nature, 2017, 548(7665): 103-107. DOI: 10.1038/nature23283.
- [41] Nomura-Komoike K, Saitoh F, Komoike Y, et al. DNA damage response in proliferating Müller glia in the mammalian retina [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(3): 1169-1182. DOI: 10.1167/iovs.15-18101.

(收稿日期: 2020-04-21)

(本文编辑: 刘艳)

## 广告目次

止血祛瘀明目片 陕西摩美得气血和制药有限公司……封二

洛冠(注射用普罗碘铵) 江苏吴中医药集团有限公司……前插页

立宝舒(卡波姆眼用凝胶) 山东博士伦福瑞达制药有限公司……前插页

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

灵光(复方樟柳碱注射液) 华润紫竹药业有限公司……封三

迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底